

**EINE PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG ÜBER DAS
FIBROADENOM DER MAMMA UND DIE
MASTOPATHIE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
VON OVULATIONSCHEMMERN**

Otto Gehm

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026





AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

EINE PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG ÜBER DAS FIBROADENOM
DER MAMMA UND DIE MASTOPATHIE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
VON OVULATIONSHEMMERN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
OTTO GEHM
aus Pirmasens
München 1977

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Prechtel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der Prüfung: 17. Januar 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0 <u>EINLEITUNG</u>	1
2.0 <u>MATERIAL UND METHODIK</u>	1
2.1 Patientengut	1
2.2 Morphologische Einteilung	2
2.3 Statistische Auswertung	4
2.3.1 Merkmale	6
3.0 <u>ERGEBNISSE</u>	6
3.1 Personenzahl	6
3.2 Lebensalter	7
3.3 Antikonzeptivum	7
3.4 Diagnose	7
3.4.1 Diagnose und Alter	8
3.5 Beobachtungszeit	9
3.5.1 Fibroadenome	9
3.5.1.1 Fibroadenome und Lebensalter	9
3.5.1.2 Fibroadenome und Antikonzeptiva	9
3.5.1.3 Fibroadenome und Alter und Antikonzeptiva	10
3.5.2 Mastopathien	11
3.5.2.1 Mastopathien und Lebensalter	11
3.5.2.2 Mastopathien und Antikonzeptiva	12
3.5.2.3 Mastopathien und Alter und Antikonzeptiva	12
3.6 Diagnose des Rezidivs	13
4.0 <u>DISKUSSION</u>	13
4.1 Vorbemerkung	13
4.2 Begriff der Rezidiverkrankung	15
4.3 Neuerkrankung einer Brust nach Fibroadenom- sicherung	16
4.4 Neuerkrankung einer Brust nach Mastopathie- sicherung	18
4.4.1 Risiko der Mastopathie	20
5.0 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	22
6.0 <u>ADDENDUM</u>	23
7.0 <u>LITERATUR</u>	24

1.0 EINLEITUNG

Mit Beginn der breitgestreuten Anwendung von oralen hormonalen Antikonceptiva wird die Frage nach möglichen unerwünschten Wirkungen (sog. Nebenwirkungen) erörtert. Von Anfang an sind auch mögliche Mammaerkrankungen diskutiert worden, zumal die Brustdrüse als ein vom Endokrinium abhängiges Organ entscheidend von den Ovarosteroiden stimuliert wird.

Ob und inwieweit Antikonceptiva östrogener und gestagener Beschaffenheit das Brustdrüsengewebe beeinflussen, ist bislang nicht zweifelsfrei geklärt. In den ersten Jahren der Anwendung sind eine Vielzahl von Publikationen erschienen, denen entnommen werden konnte, daß Fibroadenome, Mastopathien und Karzinome durch Kontrazeptiva realisiert oder zumindest teilinduziert werden können (BROWN, GOLDENBERG, GRAY, HERTZ, IZSAK, PENMAN, STOLL, TAYLOR).

Gleichzeitig und zeitlich nachfolgend kamen zunehmend Veröffentlichungen mit dem Ergebnis, daß antikonzeptionelle Steroide keine Häufung von Mammaerkrankungen hervorrufen und auch keinen ungünstigen Einfluß auf bereits bestehende Mammaerkrankungen haben (DRILL, FECINER, KAY, ORY, PRECHTEL, SARTWELL, VESSEY).

Mit der vorliegenden Arbeit wird ein weiterer Beitrag zu dem aktuellen Thema gebracht, um die widersprüchlichen Aussagen in eine Richtung zu lenken und aufzuzeigen, wie aus pathologisch-anatomischer Sicht die praktisch bedeutungsvolle Fragestellung angegangen werden kann.

2.0 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patientengut

In die Untersuchung einbezogen werden Frauen im Alter bis

zu 55 Jahren, bei denen ein diagnostischer operativer Eingriff wegen eines unklaren klinischen oder radiologischen Brustdrüsenbefundes erfolgt ist. Dabei handelt es sich um Personen, deren Gewebsexzisate in den Jahren 1970 bis 1972 am Pathologischen Institut der Universität München begutachtet worden sind.

Die Population setzt sich überwiegend aus Frauen des Stadt- und Landbereichs München, der ober- und nieder-bayerischen, vereinzelt auch der schwäbisch-bayerischen Bezirke zusammen.

Von jeder Patientin wurden erstmals innerhalb von zwei Monaten nach der Operation über einen detaillierten Fragebogen genaue Angaben zur Sexual- und Medikamentenanamnese bis zum Zeitpunkt der Operation eingeholt. Nach einem Intervall von mindestens 28 und maximal 60 Monaten sind diese Personen in eine zweite Erhebungsstudie aufgenommen worden, um wiederum Auskünfte über die Medikamentenanamnese seit dem operativen Eingriff und evtl. erneut aufgetretene Brustgewebsveränderungen zu erfahren.

In den speziellen Auswertungen werden zwei Altersklassen mit Grenzwert 40 Jahre berücksichtigt, um den unterschiedlichen Ovarfunktionen gerecht zu werden (UFER). In der ersten Altersgruppe sind folgende endokrine Phasen zusammengefaßt: pubertaler, vegetativer, unvollkommener generativer und vollkommener generativer Ovarfunktionszustand. Die zweite Altersgruppe umfaßt die Frauen mit unvollkommenem vegetativen Funktionszustand im Präklimakterium und Klimakterium.

2.2 Morphologische Einteilung

Untersucht werden nur Frauen mit der Diagnose Mastopathie oder Fibroadenom. Die Mastopathien sind in drei und die Fibroadenome in zwei Schweregrade gegliedert worden.

Eine Mastopathie I entspricht progressiven und/oder regressiven Fehlentwicklungen am Gang- und Läppchensystem einschließlich des Mantelbindegewebes, wobei aber keine nennenswerten intrakanalikulären bzw. intraduktulären Epithelproliferationen vorkommen. Hierzu gehören in Anlehnung an die histologische Typisierung der WHO (SCARFF) einfache Gangzysten, Fibrosklerose, lobuläre Hyper- und Dysplasien, zentrale und periphere Adenoseformen.

Eine Mastopathie II bedeutet zusätzliche intraduktale Epithelproliferationen ohne Hinweise auf Atypien im Zellverband und an den Zellen selbst. Darunter fallen papilläre und pseudopapilläre Zysten sowie andersweitige reguläre Epithelproliferationen in Gängen und Läppchen.

Eine Mastopathie III sagt aus, daß unabhängig vom Schweregrad der Dysplasie mäßig atypische intraduktale Epithelwucherungen vorhanden sind. Kriterien der Atypie sind unkoordinierte Zellverbände und Zell- und Kernpolymorphien mäßigen Grades.

Die Einteilung Mastopathie I bis III richtet sich nach dem unterschiedlichen mittleren Entartungsrisiko, das in retrospektiven Kollektivuntersuchungen ermittelt worden ist (PRECHTEL).

Fibroadenom I bedeutet knotenförmige Proliferation von Gängen und Mantelbindegewebe (intra- oder perikanalikulärer Typ), wobei stärkere intraduktale Zellproliferationen nicht vorhanden sind.

Fibroadenom II bedeutet zusätzlich ausgeprägte intrakanalikuläre Zellproliferation ohne oder mit geringer Atypie.

Die pathologisch-anatomische Diagnose ist von einem Untersucher ohne Kenntnis der Vorgeschichte gestellt worden.

Von jedem exzidierten, formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitt sind mindestens zwei voneinander distanzierte Schnitte von 4 - 6 μ Dicke

angefertigt und gewöhnlich mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt worden. In unklaren Fällen sind auch Giemsa-, PAS- oder van Gieson-Färbungen durchgeführt worden.

Grundsätzlich sind beide Grunddiagnosen pro Fall berücksichtigt worden. Es ist also möglich, daß bei einer Patientin sowohl eine Mastopathie wie auch ein Fibroadenom diagnostiziert worden ist. In so gelagerten Fällen ist auf eine Gewichtung der Einzeldiagnosen verzichtet worden. Jede Diagnose wird für sich betrachtet.

2.3 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgt in folgenden Schritten:

- 1.) Manuelle Übertragung der Informationen aus dem Fragebogen auf maschinell lesbare Belege mittels eines geeigneten Kodes,
- 2.) Maschinelle Aufnahme und Bandspeicherung der Informationen von den kodierten Belegen mittels eines sog. "Beleglesers" (Firma Infratest München),
- 3.) Übertragung der bandgespeicherten Informationen auf Datenträger, die für alle gängigen Rechnerarten lesbar sind (Lochkarten),
- 4.) Erstellen einer Häufigkeitsverteilung (Firma Infratest München), die Auskunft über die Art und Anzahl der vorgenommenen Kodierungen gibt,
- 5.) Überprüfung der Daten auf ihre Gültigkeit und Korrektheit fehlerhafter Lochkarten,
- 6.) Einlesen der korrigierten Lochkarten in die Plattenspeicher der Rechenanlage (Klinikum Großhadern der Universität München, Rechenzentrum) als "Datei".

Die anschließende Verarbeitung der Daten erfolgt

- 1.) mittels des sog. System-SORT, einem Dienstprogramm des Rechners, das es ermöglicht, die eingegebene Datenmenge in beliebiger Reihenfolge zu sortieren,

- 2.) mittels des sog. EDOR, einem Dateiverwaltungsprogramm, das ebenfalls zum System gehört und unter anderem die Möglichkeit gibt,
 - a) Teile der Gesamtdatei (z.B. nach einem SORT-Lauf) zu kopieren und als neue Datei mit anderem Namen abzulegen,
 - b) die Gesamtdatei nach bestimmten Merkmalen abzusuchen (z.B.: Wieviele Patienten hatten eine Mastopathie),
- 3.) durch Erstellung eigener FORTRAN IV (MÜLLER) Programme (eine Serie logisch verknüpfter Einzelbefehle, die mittels eines maschineneigenen Compilers = Übersetzers von der Programmiersprache FORTRAN IV in die Maschinensprache übersetzt werden und so einen Funktionsablauf im Rechner auslösen),
- 4.) unter Benützung der sog. STATSYS-Programme (GSF, Neuherberg) einer Sammlung statistischer Programme, die die Lösung der gängigen statistischen Probleme erleichtern.

Da die Programmiersprache FORTRAN besonders zur Bearbeitung mathematisch-naturwissenschaftlicher Fragen geeignet und in der reinen Dateibearbeitung nicht problemlos ist, empfiehlt es sich, die zu behandelnden Daten mittels SORT und EDOR vorzubereiten und dadurch das FORTRAN-PROGRAMM einfach zu halten.

Der geringe Mehraufwand zur Erstellung mehrerer, evtl. sortierter Einzeldateien ist günstiger, wenn die oft langwierige Suche nach unwesentlichen Programmfehlern vermieden werden kann. Dieses Vorgehen empfiehlt sich also immer dann, wenn aufgrund der jeweiligen Problemstellung eine unnötige Verkomplizierung der selbst-erstellten Programme zu erwarten ist.

2.3.1 Merkmale

Erfaßt worden sind ursprünglich folgende Merkmale:

Archivnummer

Kartennummer

Lokalisation (rechte/linke Brust)

Art der Medikamente (Antikonzeptiva)

Medikamenteneinnahmedauer

Anzahl der Krankheitsrezidive

Antikonzeptivum nach der 1. Operation mit Einnahmedauer

Zeitraum seit der 1. Operation

Zeitraum ohne Medikamenteneinnahme

Beschwerdefreies Intervall nach der 1. Operation

Geburten nach der 1. Operation

Geburtenzeitpunkt nach der 1. Operation

Gonadenzustand, eventuelle Eierstockoperation nach der
1. Mammaoperation

Anzahl der Mammaoperationen vor Ersterfassung

Regelblutung = Menstruationsablauf

Pathologisch-anatomische Diagnosen

Ausgewertet werden die gesammelten Daten hinsichtlich
folgender Größen:

Fallzahl, d.h. Zahl der Patienten

Alter (Durchschnittsalter allgemein, Durchschnittsalter
pro Diagnose)

Medikamenteneinnahme

Diagnose

3.0 ERGEBNISSE

3.1 Personenzahl

Erfaßt werden 568 Patientinnen mit ausreichender Anamnese
und vorliegender Zweitantwort nach erneuter Befragung

mittels normierter Fragebogen. Das sind etwa 75% der angesprochenen Personen; ein Viertel ging nicht auf die Erhebungsstudie ein.

Zwischen der ersten und der zweiten Befragung liegt ein Zeitraum von maximal 60 und minimal 28 Monaten.

3.2 Lebensalter

Das durchschnittliche Lebensalter der Frauen beträgt 36,1 Jahre (minimal 16 Jahre, maximal 55 Jahre).

Die Altersbereiche von 16-18 Jahre und um 55 Jahre waren mit 1,1% bzw. 0,4% jeweils die schwächsten Gruppen. Die stärksten Gruppen (33-34 Jahre und 41-42 Jahre) waren mit 8,8% bzw. 9,7% besetzt (ABB. 1).

3.3 Antikonzeptivum

25% der Frauen nahmen über längere Zeit, abhängig vom Beobachtungsjahr (1970-1972) im Mittel 17 bis 27 Monate, orale hormonale Kontrazeptiva ein. Am häufigsten sind die Medikamente EUGYNON (50%), LYNDIOL (25%), NEOGYNON (20%) und OVANON (10%) angegeben worden; zu berücksichtigen ist hierbei, daß die Art der Pille durchaus einmal oder mehrfach gewechselt worden ist.

Bei den Frauen mit einem Fibroadenom hatten 29%, bei den Frauen mit einer Mastopathie 24% Ovulationshemmer.

3.4 Diagnose

Die pathologisch-anatomischen Befunde werden mit folgender Häufigkeit festgestellt:

Mastopathie gesamt	488
Mastopathie I	396
Mastopathie II	67
Mastopathie III	25
 Fibroadenom gesamt	 147
Fibroadenom I	126
Fibroadenom II	21.

Das ergibt 635 Diagnosen bei 568 Personen, da bei 67 Frauen neben einem Fibroadenom zusätzlich eine Mastopathie befundet worden ist.

3.4.1 Diagnose und Alter

Für die Diagnose Fibroadenom I ergeben sich folgende Parameter: Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit dem Befund gewöhnliches Fibroadenom (Fibroadenom I) liegt bei 32,9 Jahren, also etwas unter dem allgemeinen Durchschnittsalter von 36, 1 Jahren. Die maximale Klassenbesetzung liegt im Altersbereich von 33-34 Jahren mit 11,9% (ABB. 2).

Für die Diagnose proliferierendes Fibroadenom (Fibroadenom II) kann wegen kleiner Fallzahl keine weitere Aufschlüsselung erfolgen.

Bei den Frauen mit der Diagnose einfache Mastopathie (Mastopathie I) beträgt das mittlere Lebensalter 36,2 Jahre (ABB. 3). Die stärksten Klassenbesetzungen sind im Bereich 41-42 Jahre (10,9%) und 35-36 Jahre (9,9%), die schwächsten Klassenbesetzungen im Bereich von 16-18 Jahre (0,5%) sowie 55 Jahre (0,3%).

Das durchschnittliche Lebensalter entspricht nicht dem tatsächlichen Mittelwert der Erkrankung, da Personen jenseits des 55. Lebensjahres nicht in die Studie aufgenommen worden sind, im Gegensatz zum Fibroadenom die Mastopathie auch noch in der 6./7. Dekade zahlenmäßige Bedeutung hat (PROCHTEL). Bei den Frauen mit proliferierender Mastopathie ohne Atypie (Mastopathie II) liegt das Durchschnittsalter über 5 Jahre höher (40,9 Jahre). Der Großteil der Patientinnen ist 45-46 Jahre alt (14,9%) bzw. mit jeweils 10,5% entweder 37-38 oder 39-40 Jahre alt (ABB. 4). Keine Patientin war jünger als 25 Jahre. Auch bei der Diagnose Mastopathie III ergibt sich ein höheres Alter (39,5 Jahre) als bei Mastopathie I.

3.5 Beobachtungszeit

3.51 Fibroadenome

Die Frauen mit der ursprünglich bioptisch gesicherten Diagnose Fibroadenom sind maximal 60 Monate und minimal 28 Monate lang beobachtet worden (ABB. 5). Der direkt vergleichbare Beobachtungszeitraum ist daher nicht länger als 28 Monate, weil bis zu diesem Zeitpunkt die Fallzahl konstant bleibt; danach muß die Anzahl der Fälle, die als 100% angesehen wird, um die Zahl der Fälle verringert werden, deren maximale Beobachtungszeit kleiner ist als der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs.

Somit ergibt sich für die Fibroadenome allgemein folgende Situation: Die Rezidivquote liegt nach 28 Monaten Beobachtungszeitraum bei 10,4%, nach 60 Monaten bei 25,5%. Die Diagnose Fibroadenom I zeigt nach 28 Monaten eine Rezidivquote von 8,7% und nach 60 Monaten 25,7% (ABB. 6). Eine analoge Ermittlung bei proliferierendem Fibroadenom ist wegen zu kleiner Fallzahl nicht möglich.

3.511 Fibroadenome und Lebensalter

Unter der weiteren Einschränkung, daß lediglich Fibroadenome betrachtet werden, die bei höchstens 40 Jahre alten Patientinnen aufgetreten sind, ergibt sich folgendes Bild für Fibroadenom I (n99); der maximale Beobachtungszeitraum beträgt 58 Monate, die Rezidivquote liegt mit 25,1% gleichartig; während der Beobachtungszeit von 28 Monaten ist eine Rezidivquote von 6,1% zu verzeichnen (ABB. 5). Sind die Patientinnen älter als 40 Jahre (n27), so zeigt sich bei einer maximalen Beobachtungsdauer von 56 Monaten eine Rezidivquote von 18,5%, die bereits nahezu nach 28 Monaten erreicht wird.

3.512 Fibroadenome und Antikonzeptiva

Werden die Fibroadenome auf ihre Rezidivhäufigkeit unter dem Einfluß von Ovulationshemmern bzw. ohne diesen

Faktor untersucht, ergibt sich für das Fibroadenom I folgendes Bild (ABB. 5): Fibroadenom I ohne Medikament (n94) mit maximaler Beobachtungszeit 56 Monate ergibt eine Rezidivquote von 23,5%, im Zeitraum von 28 Monaten 10,6%. Fibroadenom I mit Medikament (n32) bei maximaler Beobachtungszeit 58 Monate ergibt eine Rezidivquote von 27,1% und bei einem Zeitraum von 28 Monaten 3,1%.

3.513 Fibroadenome und Alter und Antikonzeptiva

Kombiniert man die Parameter Lebensalter und Ovulationshemmer, ergibt sich für Fibroadenom I ohne Medikament und jünger als 41 Jahre (n71) nach 56 Monaten eine Rezidivhäufigkeit von 22,2% und nach 28 Monaten von 7,1%. Der analoge Wert bei Fibroadenom II ist 36,9% und 11,1% (ABB. 7). Jedoch muß einschränkend erwähnt werden, daß bei den längeren Beobachtungszeiten die Zahlen sehr klein sind. Das Fibroadenom I bei über 40 Jahre alten Patientinnen, die keine Ovulationshemmer genommen hatten (n28), rezidiert zu 20,8% bis zum 56. Monat nach der Erstoperation, der Prozentsatz ist bereits im 28. Monat erreicht (ABB. 5). Das Fibroadenom II bei über 40jährigen Patientinnen ohne Einnahme von Ovulationshemmer rezidiert in 24,4% bis zum 57. Beobachtungsmonat und in 9,9% bis zum 28. Monat.

Geht man von der Annahme aus, daß die Frauen einen Ovulationshemmer genommen haben und berücksichtigt zusätzlich das Lebensalter (unter oder über 40 Jahre), ergibt sich folgendes Bild für Fibroadenom I und einem Alter unter 41 Jahren (n28): Die Rezidivquote liegt bei einer Beobachtungszeit bis zu 58 Monaten bei 28,0% und bis zu 28 Monaten bei 3,4% (ABB. 5). Bei den weiteren Untergruppen ist eine Auswertung wegen zu geringer Zahlen nicht möglich.

3.52 Mastopathien

Die 488 Frauen mit Mastopathie sind maximal 60 Monate, minimal 28 Monate beobachtet worden. Der vergleichbare Zeitraum ist daher nicht länger als 28 Monate; danach muß die Anzahl der Fälle, die als 100% angesehen wird, um die Zahl derjenigen Fälle verringert werden, deren maximale Beobachtungszeit kleiner ist als der Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs.

Somit ergibt sich für die Mastopathien allgemein folgende Situation! Die Rezidivquote liegt nach 28 Monaten bei 10,7%, nach 60 Monaten bei 30,6% (ABB. 8). Die Diagnose Mastopathie I (n396) zeigt nach 28 Monaten 10,9% und nach 60 Monaten 30,9% Rezidive. Die Mastopathie II (n67) rezidiert zu 10,4% nach 28 Monaten und zu 29,7% nach 60 Monaten. Die Mastopathie III (n25) rezidiert zu 8,0% nach 28 Monaten und zu 31,8% nach 59 Monaten (ABB. 9, 10).

3.521 Mastopathien und Lebensalter

Unter der Bedingung, daß lediglich Mastopathien bei höchstens 40 Jahre alten Patientinnen betrachtet werden, ergibt sich folgendes Bild: Eine Mastopathie I rezidiert in 10,6% nach 28 Monaten und in 31,0% nach 56 Monaten. Bei der Mastopathie II ergibt sich ein Rezidivwert von 9,4% nach 28 Monaten und 38,1% nach 56 Monaten. Für die Mastopathie III läßt sich wegen geringer Fallzahl keine Aussage machen. Wird der Altersbereich über 40 Lebensjahre als Auswahlkriterium betrachtet, ergibt sich für die Mastopathie I innerhalb der ersten 28 Monate ein Rezidivwert von 11,5%, der sich auf 27,3% nach 56 Monaten erhöht. Die Mastopathie II rezidiert unter diesen Bedingungen zu 11,4% nach 28 Monaten; der Prozentsatz verändert sich bis zum 56. Monat nicht mehr.

3.522 Mastopathien und Antikonzeptiva

Führt man als Parameter die Medikamentenanamnese (mit oder ohne Ovulationshemmer) in die Diskussion ein, so ergibt sich für die Mastopathie I bei Frauen ohne Ovulationshemmergebrauch (n298) eine Rezidivquote von 11,7% bis zum 28. Monat; bis zum 57. Monat steigt der Wert auf 36,6% an (ABB. 9). Die Mastopathie II + III rezidiert bis zum 28. Monat in 9,8% und bis zum 56. Monat in 20,4% (ABB. 9). Die gegenläufige Situation - Patientinnen mit Ovulationshemmern - ergibt folgende Zusammenhänge (ABB. 9): Eine Mastopathie allgemein (n118) rezidiert bis zum 28. Beobachtungsmonat mit 11,1% und bis zum 57. Monat mit 34,5% (ABB. 11). Die Mastopathie I (n98) zeigt hier nach 28 Monaten einen Rezidivwert von 10,2% und nach 50 Monaten eine Rezidivquote von 26,0%. Bei den Mastopathien II + III ist eine Auswertung wegen zu geringer Fallzahl nicht relevant.

3.523 Mastopathien und Alter und Antikonzeptiva

Im Folgenden werden die Parameter Lebensalter und Einnahme von Ovulationshemmern bei der Diagnose Mastopathie kombiniert betrachtet (ABB. 9).

Eine Mastopathie I rezidiert unter der Bedingung, daß die Patientinnen höchstens 40 Jahre alt sind und keine Ovulationshemmer genommen haben (n169), in 11,9% nach 28 Monaten und in 40,1% nach 56 Monaten Beobachtungszeit. Bei den Frauen über 40 Lebensjahre (n129) ergibt sich nach 28 Monaten ein Rezidivwert von 11,7% und nach 57 Monaten 26,1%. Die Mastopathie II + III als eine Einheit (n43) rezidivieren unter diesen Bedingungen in 9,3% nach 28 Monaten und in 17,0% bis zum 54. Beobachtungsmonat. Die Rezidivneigung der Mastopathie unter dem Einfluß von Ovulationshemmern und der Altersgruppen (jünger als 41 Jahre und mindestens 41 Jahre) weist folgende Zahlen aus (ABB. 9): Eine Mastopathie I unter dem Einfluß von Ovula-

tionshemmern und einem Lebensalter von höchstens 40 Jahren (n87) rezidiert mit 7,9% bis zum 28. Monat und mit 19,7% bis zum 60. Monat. Bei Mastopathie II + III ist die Fallzahl für eine Auswertung zu klein. Für die Gruppen der über 40 Jahre alten Patientinnen mit Ovulationshemmern ist eine Auswertung ebenfalls nicht möglich.

3.7 Diagnose des Rezidivs

Bei 8 Frauen ($8/147=5,4\%$) mit der Ausgangsdiagnose Fibroadenom und bei 33 Frauen ($33/488=6,7\%$) mit der Ausgangsdiagnose Mastopathie ist zur Abklärung der erneuten Drüsenveränderung wiederum eine Biopsie erfolgt (ABB. 12). Die dadurch gesicherten Diagnosen sind in ABB. 13 wiedergegeben. Der Erstdiagnose Fibroadenom folgte dreimal wiederum ein Fibroadenom, einmal ein Papillom und zweimal eine proliferierende Mastopathie, bei den restlichen 2 Fällen konnte die Diagnose nicht in Erfahrung gebracht werden. Der Erstdiagnose Mastopathie folgte überwiegend ($25/33$) wiederum eine Mastopathie, einmal ein Fibroadenom und dreimal ein Carcinom innerhalb einer bis zu 5jährigen Beobachtungszeit. In 4 Fällen blieb die Diagnose unbekannt. Die nachfolgenden proliferierenden Mastopathie- und Carcinomfälle stehen in keiner einheitlichen Beziehung zu einer der subklassifizierten Vordiagnosen.

4.0 DISKUSSION

4.1 Vorbemerkung

Nahezu jedes gezielt wirksame Medikament ist mit der zusätzlichen Eigenschaft verbunden, auch nicht erwünschte Wirkungen (sog. Nebenwirkungen) nach sich zu ziehen. Dabei gilt es, zu entscheiden, inwieweit Nebenwirkungen eines Pharmakon im Interesse der Nützlichkeit des eigentlichen Angriffspunktes toleriert werden dürfen. Besonders schwierig

ist die Abwägung bei Medikamenten, die nicht aus vitaler Indikation gebraucht werden. Dazu gehört die Gruppe von Pharmaka mit antikonzeptiver Wirkung, durch die bevorzugt junge, gesunde Menschen angesprochen werden. Die Indikation aus medizinischer Sicht, z.B. zur konservativen Behandlung einer Endometriose oder dysfunktioneller Genitalblutungen, sei hier außer Acht gelassen. Die Problematik ist zum einen darin zu sehen, daß eine hohe Zahl von jungen Frauen langfristig Ovulationshemmer mit ärztlicher Toleranz einnimmt und zum anderen die pflichtgemäß vorgegebene Medikamentenprüfung keine zweifelsfreie Aussage über mögliche Spätzeitwirkungen zuläßt. Es bleibt demnach die Ungewißheit, ob nicht eines Tages eine iatrogene Krankheitsgruppe infolge langfristig zurückliegender Anwendung eines Medikamentes ohne Indikation im strengen Sinne zu einem neuen medizinischen und sozialen Problem wird.

Aus diesen Überlegungen heraus ist geradezu der Zwang entstanden, bei den seit 1961 in der Bundesrepublik Deutschland offiziell verbreiteten oral anwendbaren hormonalen Kontrazeptiva nach Nebenwirkungen zu fahnden. Infolge einer in kurzer Zeit breit gestreuten Anwendung konnten auch bald Nebeneffekte, die bisweilen sogar zu lebensbedrohlichen Komplikationen führten, gesichert werden. Dazu gehören im wesentlichen Störungen der Blutgerinnung und Gefährdung durch Thrombosen, Beeinträchtigung der Leberfunktion und des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels sowie psychische Alterationen.

Eine herausragende Rolle spielt im weiteren das Brustdrüsengewebe, das entscheidend von den Hormonen, die in den Antikonzeptiva enthalten sind, reguliert wird. In der Tat sind bald nach Einsetzen der Ovulationshemmer Mitteilungen über iatrogene Mammaerkrankungen in Tierversuchen und in der Humanmedizin bekanntgeworden. Durch Sensationslust zum Teil überbewertete Ergebnisse waren die Folge. Berechtigte Zweifel waren dadurch gegeben, daß die Ergebnisse von Tier-

versuchen keineswegs ohne Einschränkungen auf die Situation bei Menschen übertragen werden dürfen (KRAFT) und medikamentös bedingte Erkrankungen nicht an Einzelfallbeobachtungen bewiesen werden können.

Eine Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Antikonzeptivagebrauch und Brustdrüsenerkrankungen zu erwarten ist, kann nur durch langfristige Beobachtungen einer Vielzahl von Personen unter Anwendung statistischer Methoden vorgenommen werden. Die ideale Methode wäre die Anwendung einer prolektiven Studie mit kontrollierter morphologischer Prüfung. Die Bestimmung des absoluten Risikos unter Anwendung bioptischer Untersuchungsmethoden läßt sich aber aus grundsätzlichen Überlegungen (Versuchsstudie am Menschen unter Anwendung gewollter/ungewollter Körperverletzung) nicht realisieren. Somit sind zwar klinisch und physikalisch faßbare Organveränderungen zu ermitteln, eine exakte morphologische Diagnose durch zusätzliche Anwendung bioptischer Untersuchungen in Form eines operativen Eingriffes ist aber nur gelegentlich möglich.

4.2 Begriff der Rezidiverkrankung

Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß eine selektierte Personengruppe zur Auswahl herangezogen worden ist, da es sich um Frauen mit einem operativ abklärungsbedürftigen Mammabefund handelt und darüber hinaus die Indikation zur Operation nicht objektivierbar ist, sondern von der Einstellung des Arztes und auch der Patientin selbst bestimmt wird. Desweiteren wird nicht unbedingt die primär bioptisch ermittelte Krankheit verfolgt, sondern nur die davon betroffene Brust bzw. Patientin. Schließlich gehen ca. 25% der Frauen nicht auf die Erhebungsstudie ein. Da es sich bei den berücksichtigten Diagnosen keineswegs um eine den gesamten Drüsenkörper einheitlich betreffende Organveränderung handeln muß, ist es durchaus denkbar, daß mit dem zur sicheren Diagnose führenden operativen Eingriff die

krankhafte Gewebsveränderung vollständig entfernt worden ist. Es bleibt bei dieser projektiven Studie demnach offen, ob ein erneuter manifester Befund tatsächlich einem Rezidiv oder einer Weiterentwicklung infolge nicht vollständiger Entfernung des krankhaften Gewebes entspricht. Letztendlich ist wiederum die Aussage über eine erneute Gewebsveränderung von dem Empfinden der Patientin abhängig und nicht unbedingt als krankhafter Befund zu werten, andererseits kann eine echte Wiedererkrankung gleich welcher Art unerkannt bleiben. Diese Unsicherheitsfaktoren müssen gegenwärtig bleiben und dazu führen, selbst bei langjährigen Beobachtungszeiten größerer Fallzahlen mit einer definitiven Aussage zurückhaltend zu sein.

4.3 Neuerkrankung einer Brust nach Fibroadenomsicherung

Das Fibroadenom ist die am häufigsten zu beobachtende umschriebene Brustdrüsenerkrankung der jüngeren Frau mit einem breiten Altersgipfel zwischen 20 und 40 Jahren bei Heranziehung bioptisch erfaßter Diagnosen (PRECHTEL). Diese gutartige Proliferation von Milchgängen und das sie umgebende Mantelbindegewebe kann durchaus plurizentrisch vorkommen; eine Neuerkrankung braucht demnach nichts anderes zu sein als ein sich erst zu späterer Zeit manifestierender Tumor, dessen Keim bereits bei der Entfernung eines anderen Fibroadenoms im Wachsen ist. Die zweite Möglichkeit ist ein echtes Rezidiv eines Fibroadenoms an gleicher Stelle oder ein sich nach einem freien Intervall entwickelndes Fibroadenom an anderer Stelle. Der kausalen Genese liegt ähnlich wie bei der Mastopathie ein endokriner Stimulus, offensichtlich eine lokale Überempfindlichkeit des auf Östrogene ansprechenden Gangsystems und periductalen Stromas zugrunde. Vordergründig für die Patientin und den behandelnden Arzt ist nicht die kausale, sondern formale Genese und damit die Frage nach einer erneuten Organveränderung. Die

hier vorgelegten Ergebnisse bei der Weiterbeobachtung von 147 Frauen mit einem histologisch gesicherten Fibroadenom gehen auf diese Fragestellung ein und sagen zunächst nur aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit an der einmal betroffenen Brust wiederum eine Gewebsumbildung, gleich welcher Art zum Vorschein kommt. Die "Rezidivquote steigt innerhalb einer 5jährigen Beobachtungszeit bei Frauen mit einem mittleren Ausgangsalter von 33 Jahren kontinuierlich auf 26% an (ABB. 6). Die Rezidivzahl erniedrigt sich nicht bei alleiniger Betrachtung von einfachen, nicht proliferierenden Fibroadenomen, solange der Gebrauch von Ovulationshemmern außer acht bleibt. Mit zunehmendem Lebensalter neigen die davon betroffenen Frauen frühzeitiger zu einem Rezidiv, insgesamt nehmen die Rezidive aber ab. (25% bei Frauen unter 40 Jahren gegenüber 19% bei Frauen über 40 Jahren). Frauen mit Ovulationshemmergebrauch neigen in den ersten 30 Monaten unabhängig vom Lebensalter seltener zu Rezidiven (11% bei Frauen ohne Pille gegenüber 3% bei Frauen mit Pille); mit zunehmender Beobachtungszeit pendelt sich eine gleichartige und sogar höhere Rezidivquote ein, allerdings i.a. erst nach Absetzen der Antikonzeptiva. Die durchschnittliche Medikamenteneinnahmezeit beträgt nämlich in den Jahren 1969 bis 1973 nur 27 Monate, die Beobachtungszeit bei der vorgegebenen Versuchsanordnung aber bis 60 Monate. Die höchste Rezidivquote (ABB. 7) ist bei den Frauen mit ursprünglich proliferierenden Fibroadenomen (Fibroadenom II) zu erwarten, wenn sie keine Antikonzeptiva einnehmen (22% bei FA I und 37% bei FA II im Alter unter 40 Jahren, 21% bei FA I und 24% bei FA II über 40 Jahren).

Bei nur 8 von 147 Frauen (5%) war zur Abklärung der erneuten Mammaveränderung wiederum ein operativer Eingriff aus ärztlicher Sicht notwendig (ABB. 12); die dadurch gesicherten Diagnosen sind als Fibroadenome und Mastopathien bezeichnet worden, Carcinome sind bei dieser beschränkten Beobachtungszeit nicht gesichert worden bzw. manifest geworden (ABB. 13). Eine Dunkelziffer bleibt durch die Frauen, die nicht weiter

verfolgbar waren.

Zusammenfassend kann der Schluß abgeleitet werden, daß die zur Zeit üblichen oral anwendbaren hormonalen Antikonzeptiva offenbar eine gewisse protektive Wirkung auf Fibroadenome der Mamma haben. Diese Wirkung ist mit der Pathogenese in Einklang zu bringen, möglicherweise ist die Unterdrückung von Fibroadenomen durch Antikonzeptiva auf eine gleichmäßig dosierte Hormonanflutung auf das regional unterschiedlich ansprechende Drüsengewebe zurückzuführen. Damit könnte auch die Beobachtung erklärt werden, daß nach Absetzen der Hormonbehandlung die Fibroadenomrezidivquote im Vergleich zu den Frauen ohne Pillengebrauch stärker ansteigt. Nicht zu klären ist, ob im Einzelfall durch Ovulationshemmer auch Fibroadenome provoziert werden können; mit der vorgebrachten Aussage können nur Durchschnittswerte gewonnen werden.

4.4 Neuerkrankung einer Brust nach Mastopathiesicherung

Die Mastopathie, eine abnorme Gewebsumbildung, ist die häufigste Brustdrüsenerkrankung mit einem steilen Altersgipfel bei 48 Jahren, im übrigen in jedem Lebensalter zu erwarten. Die Problematik dieser Erkrankung, die nach Auswertung von Obduktionsgut bei jeder 2. Frau zu erwarten ist (PRECHTEL), ergibt sich durch einen nicht zweifelsfrei geklärten Zusammenhang mit dem Mammacarcinom. Sie wird zum Teil als Präcancerose aufgefaßt. Morphologisch faßbare Veränderungen, die Vorläufer eines Carcinoms sein können, sind möglicherweise verstärkte Proliferationen des Gangsystems (progressive Mastopathie), bei kritischer Betrachtung eher nur intra-ductale bzw. intraductuläre Epithelproliferationen unabhängig von einer mehr pro- oder regressiven Gewebsumbildung. Selbst dann ist der Begriff einer Risikokrankheit unter pathologisch-anatomischen Aspekten auf die Formen zu beschränken, die mit einer atypischen Zellwucherung im Gangsystem verbunden sind (Mastopathie III). Davon abzutrennen ist die gesteigert atypische Zellwucherung, für die der

Begriff "nicht invasives Mammacarcinom" gilt (SCARFF). Die morphologische Gliederung der Mastopathie, abhängig von einer ungewöhnlichen Zellproliferation, führt nach retrospektiven Untersuchungen zu unterschiedlichen Entartungsrisiken, wobei für die proliferierende Mastopathie ohne oder mit mäßiger Atypie (Mastopathie II + III) ein zwei- bis dreifach höheres Risiko als für die einfache Mastopathie (Mastopathie I) bestimmt werden kann (PRECHTEL).

Von besonderer Bedeutung ist nun die Fragestellung, ob eine prolektive Studie mit langjähriger Beobachtungszeit zu einem gleichartigen Ergebnis kommt, womit die Aussage zum Risikofaktor sicherer würde. Die bisher gewonnenen Ergebnisse einer bis zu 5jährigen Verlaufsbeobachtung können durchaus bereits richtungsweisend sein, da die nicht standardisierte Altersverteilung von Mastopathien und Carcinomen im Mittel nur 10 bis 15 Jahre differiert.

Die "Rezidivquote" der einmal bioptisch gesicherten Mastopathie, bezogen auf eine Brust, steigt bei 5jähriger Beobachtung kontinuierlich auf 31% ohne Bevorzugung einer der drei Mastopathiefornen an (ABB. 8, 10). Der Rezidivanstieg divergiert auch bei den Frauen unter und über 40 Jahren nicht eindeutig, solange alle Mastopathien als Einheit gewertet werden; es besteht aber der Trend einer Abschwächung bei älteren Frauen. Die Rezidivquote der Mastopathie I liegt bei jüngeren Frauen (unter 40 Jahre) bei 31% und bei älteren Frauen (über 40 Jahre) bei 27%. Der Trend ist pathogenetisch mit der Abnahme der Mastopathie jenseits des Klimakterium entsprechend der abgeschlossenen hormonalen Umstellungsphase mit geringerem hormonellen Stimulus erklärbar. Die Rezidivquote wird bei einer bis 5jährigen Beobachtung durch Einnahme von Ovulationshemmern nicht beeinflusst (ABB. 11). Analog der Langzeitbeobachtung bei Fibroadenomen ist zu unterstellen, daß bei mehrjähriger Beobachtung kein unmittelbarer Medikamenteneinfluß mehr gegeben ist. Demnach wäre im Vergleich zu dem Ergebnis bei den

Fibroadenomen keine ungünstigere Spätreaktion nach Absetzen des Medikamentes anzunehmen. Antikonzeptiva scheinen das Gewebe langfristig dahingehend zu stabilisieren, daß eine Mastopathie weniger häufig erneut hoch kommt.

Bei 33 von 488 Frauen (7%) mit Mastopathie war zur Abklärung des Zweitbefundes wiederum ein operativer Eingriff notwendig (ABB. 12), wobei keine einseitig ausgerichtete Beziehung zur Vordiagnose einfacher oder proliferierender Mastopathie bestand (ABB. 13).

4.41 Risiko der Mastopathie

In drei Fällen der bioptisch gesicherten Rezidive entsprach der Befund einem Carcinom, dabei handelte es sich bei der Erstdiagnose zweimal um eine Mastopathie I und einmal um eine Mastopathie II (ABB. 13). Ein Fibroadenom ging nicht voraus.

Das Entartungsrisiko für die einfache Mastopathie würde danach bei einem Lebensalter um 40 Jahre

$$\frac{2 \text{ (Carcinome)}}{396 \text{ (Mastopathie I)} \times 5 \text{ (Beobachtungsjahre)}} = 1:990$$

bzw. 101/100000/ Jahr betragen.

Für die proliferierende Mastopathie (Mastopathie II + III), aus der in einem von 92 Fällen ein Carcinom nachgefolgt ist, ergäbe sich ein Entartungsrisiko von

$$\frac{1}{92 \times 5} = 1:460 \text{ bzw. } 217/100000/ \text{ Jahr.}$$

Dem gegenüber steht das allgemeine Risiko der weiblichen Bevölkerung, an einem Mammacarcinom zu erkranken; es beträgt nach GOETZ bei Frauen in der 4. - 6. Lebensdekade etwa 100/100000/ Jahr.

Ogleich diese Hochrechnung wegen zu geringer Fallzahl nicht genügend aussagekräftig ist, scheint sich eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus retrospektiven Untersuchungen abzuzeichnen. Frauen mit einfacher Mastopathie und Ovulationshemmern haben zumindest kein von der Norm auffällig abweichendes Entartungsrisiko, die proliferierende Mastopathie ist mit einem etwas höheren, nicht einseitig

von Ovulationshemmern abhängigen Carcinomrisiko verbunden. Mit dem dargestellten Zahlenmaterial ist eine weitere Interpretation über die Wirkung der Ovulationshemmer mit unterschiedlicher östrogenen und gestagenen Wirksamkeit nicht möglich.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

In einer prolektiven Studie mit über 550 Frauen im Alter von 16 bis 55 Jahren wird versucht, zur Rezidivneigung der beiden häufigsten gutartigen Brustdrüsenerkrankungen - Fibroadenom und Mastopathie - Stellung zu nehmen. Zur Auswertung kommen Patientinnen mit primär bioptisch gesicherter Diagnose. Bei diesem selektierten Krankengut wird in einer bis zu fünfjährigen Beobachtungszeit das erneute Auftreten eines für die Patientin oder für den Arzt auffälligen gleichseitigen Mammabefundes ermittelt. Berücksichtigt wird dabei auch die Einnahme von hormonalen Antikonzeptiva.

Bei Frauen mit ursprünglich histologisch gesichertem Fibroadenom (n147) ist eine erneute palpable Brustdrüsenveränderung in 26% nach 5 Jahren bei kontinuierlichem Anstieg beobachtet worden, wobei entweder ein Fibroadenom oder eine Mastopathie als Nachfolgekrankheit zugrundeliegt. Ein Carcinom ist nicht gesichert worden. Die Neigung zu einem Rezidiv ist geringer, solange Ovulationshemmer genommen werden (3% bei Frauen mit Ovulationshemmer und 11% bei Frauen ohne Ovulationshemmer in den ersten 28 Monaten); nach Absetzen des Medikamentes steigt die Rezidivquote in den folgenden Monaten etwas stärker an (27% gegenüber 24% bei Frauen ohne Ovulationshemmer).

Bei Frauen mit ursprünglich histologisch gesicherter Mastopathie (n488) ist innerhalb der fünfjährigen Beobachtungszeit bei kontinuierlichem Anstieg in 31% ein er-

neuter abnormer gleichseitiger Drüsenbefund festgestellt worden. Die Rezidivanfälligkeit steht in keinem Zusammenhang mit Ovulationshemmern. In drei Fällen ist nachfolgend ein Carcinom gesichert worden, vorausgegangen war zweimal die Diagnose einfache Mastopathie und einmal proliferierende Mastopathie. Eine Hochrechnung mit dem vorliegenden Zahlenmaterial ergäbe für die proliferierende Mastopathie ein etwa zweifach höheres Entartungsrisiko als für die einfache Mastopathie. Die Beobachtungszeit von 5 Jahren und die Fallzahlen erlauben aber lediglich auf einen Trend aufmerksam zu machen; eine endgültige Schlußfolgerung zum Problem Risikokrankheit ist nicht möglich.

6.0 ADDENDUM

Die Untersuchungen sind mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG Pr 101) und der pharmazeutischen Firmen Organon GmbH München und Schering AG Berlin durchgeführt worden.

Die Statistik ist mit der Rechenanlage des Rechenzentrums des Klinikum Großhadern der Universität München erstellt worden.

7.0 LITERATUR

1. BROWN, I.M.:
Histological modification of fibroadenoma of the breast associated with oral hormonal contraceptives.
Med. J. Aust. 1, 276 (1970).
2. DRILL, U.A.:
Oral contraceptives: Relation to mammary cancer, benign breast lesions, and cervical cancer.
Ann. Rev. Pharm. 15, 367 (1975).
3. FECHNER, R.E.:
Fibroadenomas in patients receiving oral contraceptives. A clinical and pathologic study.
Amer. J. clin. Path. 53, 857 (1970).
4. FECHNER, R.E.:
Fibrocystic disease in women receiving oral contraceptive hormones.
Cancer 25, 1332 (1970).
5. FECHNER, R.E.:
Breast cancer during oral contraceptive therapy.
Cancer 26, 1204 (1970).
6. FECHNER, R.E.:
The surgical pathology of the reproductive system and breast during oral contraceptive therapy.
Path. Ann. 6, 299 (1971).
7. GÖTZ, J., HÜTTEL, B., KEDING, G., KRÄMER, T., LEUTHEUSER, E., MATTI, W., und WAGNER, G.:
Die Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland.
Dtsch. med. Wschr. 98, 2411-2417 (1973).

8. GRAY, L.A.:
The breast as viewed by a gynecologist.
Cancer 23, 814 (1969).
9. GOLDENBERG, V.E., WIEGENSTEIN, L., and MOTTET, N.K.:
Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal oral contraceptives.
Amer. J. clin. Path. 49, 52 (1968).
10. GOLDENBERG, V.E., MOTTET, N.K., and WOLFF, M.:
Atypical features in breast carcinomas in patients on oral contraceptives.
Amer. J. clin. Path. 50, 635 (1968).
11. HERTZ, R.:
The problem of possible effects of oral contraceptives on cancer of the breast.
Cancer 24, 1140 (1969).
12. IZSAK, F.C., and KRISPIN, M.:
Cancer of the breast in adolescent girl.
Harefuah 15, 464 (1968).
13. KAY, C.R.:
Oral contraceptives and health.
25. Manchester, England: Pitman (1974).
14. KRAFT, H.G.:
Beeinflussung extragenitaler Steuerungsmechanismen durch hormonelle Kontrazeptiva bei Menschen und Versuchstieren.
Arzneimittelf. 21, 830 (1971).
15. MÜLLER, K.H. und STREKER, I.:
Fortran, Programmieranleitung.
B I, Hochschultaschenbücher 804 (1970).

16. ORY, H., COLE, P., Mc MAHON, E., and HOOVER, H.:
Oral contraceptives and reduced risk of benign
breast diseases.
New Engl. J. Med. 294, 419 (1976).
17. PENMAN, H.G.:
The effect of oral contraceptives on the histology
of carcinom of the breast.
J. Path. 101, 66 (1970).
18. PRECHTEL, K.:
Ovulationshemmer und Brustdrüsenveränderungen bei
Frauen im geschlechtsreifen Alter.
Münch.med.Wschr. 111, 2443 (1969).
19. PRECHTEL, K. und SEIDEL, H.:
Brustdrüsenveränderungen nach Langzeitbehandlung
mit sogenannten Ovulationshemmern.
Verh. dtsch. Ges. Path. 56, 529 (1972).
20. PRECHTEL, K.:
Allgemeine Erläuterungen zur Histomorphologie
von Brustdrüsenerkrankungen.
Fortschr. Med. 92, 374 (1974).
21. SARTWELL, P.E.:
Epidemiology of benign breast lesions: Lack of asso-
ciation with oral contraceptive use.
New Engl. J. Med. 288, 551 (1973).
22. SCARFF, R.W., and TORLONI, H.:
Histological typing of breast tumours.
WHO, Geneva (1968).
23. STOLL, B.A.:
Effect of Lyndiol, an oral contraceptive, on breast cancer.
Brit. med. J. 5533, 150 (1967).

24. TAYLOR, H.B.:

Oral contraceptives and pathologic changes in the breast.

Cancer 28, 1388 (1971).

25. UFER, I.:

Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Grundlagen und Praxis (4. Auflage).

de Gruyter-Verlag Berlin (1972).

26. VESSEY, M.P., DOLL, R., and SUTTON, P.M.:

Investigation of the possible relationship between oral contraceptives and benign and malignant breast disease.

Cancer 28, 1395 (1971).

LEBENS LAUF

Am 21.05.1946 wurde ich als drittes Kind der Eheleute Otto Gehm und Auguste, geb. Gruber in Pirmasens geboren. Von 1953 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in meiner Heimatstadt und begann anschließend mit einer Lehrzeit als Starkstromelektriker, die bis einschließlich 1964 dauerte und mit der Facharbeiterprüfung endete.

Von 1962 ab belegte ich Kurse an der Berufsaufbauschule in Pirmasens. 1965 legte ich eine Abschlußprüfung ab, die eine technisch orientierte Mittlere Reife beinhaltet. Von 1965 bis 1968 bereitete ich mich am Ketteler Kolleg in Mainz auf das Naturwissenschaftliche Abitur vor, das ich im März 1968 bestand.

Von 1968 bis 1973 studierte ich in München Elektrotechnik und Humanmedizin. Zum Sommersemester 1973 wurde ich zum Studium der Zahnmedizin zugelassen.

Am 30.06.1977 schloß ich das Studium der Zahnmedizin ab, meine Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 05.07.1977. Seither habe ich drei Monate bei einem Kollegen in der freien Praxis und danach, ab dem 01.10.1977 an der Universitätszahnklinik, Poliklinik und Klinik für Kieferchirurgie gearbeitet.

Seit dem 28.12.1976 bin ich verheiratet.


```

      J-TES HISTOGRAM VARIABLE NR. 31      ALTER
-----
KLASSE  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
25.1
24.1
23.1
22.1
21.1
20.1
19.1
18.1
17.1
16.1
15.1
14.1
13.1
12.1
11.1
10.1
9.1
8.1
7.1
6.1
5.1
4.1
3.1
2.1
1.1
0.1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

```

ABB. 3

Altersverteilung für die Diagnose Mastopathie I.

```

      J-TES HISTOGRAM VARIABLE NR. 31      ALTER
-----
KLASSE  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
25.1
24.1
23.1
22.1
21.1
20.1
19.1
18.1
17.1
16.1
15.1
14.1
13.1
12.1
11.1
10.1
9.1
8.1
7.1
6.1
5.1
4.1
3.1
2.1
1.1
0.1
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

```

ABB. 4

Altersverteilung für die Diagnose Mastopathie II.

ERSTDIAGNOSE	FALLZAHL	REZIDIVQUOTE	
		28 Monate	56/60
FIBROADENOM I - II	147	10,4%	25,5%
FIBROADENOM I (FA I)	126	8,7%	25,7%
FIBROADENOM II (FA II)	21	-	
FA I ≤ 40 Jahre	99	6,1%	25,1%
FA I > 40 Jahre	27	15,5%	18,5%
FA I ohne Ovulationshemmer (OH)	94	10,6%	23,5%
FA I mit Ovulationshemmer (OH)	32	3,1%	27,1%
FA I ≤ 40 Jahre ohne OH	71	7,1%	22,3%
FA I > 40 Jahre ohne OH	23	20,8%	20,8%
FA I ≤ 40 Jahre mit OH	28	3,4%	28,0%
FA I > 40 Jahre mit OH	4	-	

ABB. 5

Rezidivquote des Fibroadenom der Mamma unter Berücksichtigung der morphologischen Graduierung, des Alters und der Medikamenten-anamnese.

Fibroadenom I = ohne ungewöhnliche intracanaliculäre Epitheliosis
 Fibroadenom II = mit stärkerer intracanaliculärer Epitheliosis

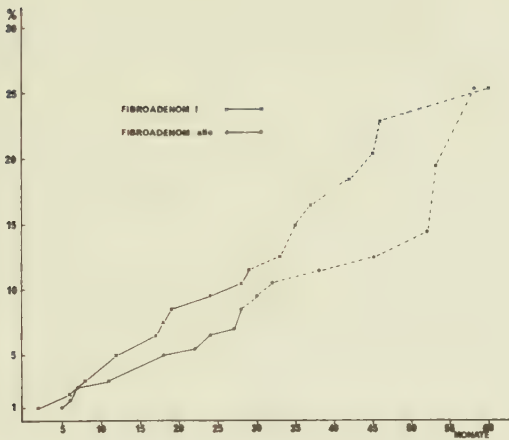


ABB. 6

Rezidivverhalten für die Diagnose Fibroadenom (I + II) und Fibroadenom I.

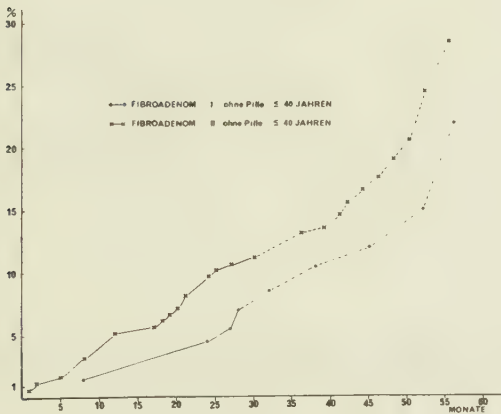


ABB. 7

Rezidivneigung von Fibroadenom I + II ohne Einfluß von Ovulationshemmern bei Frauen im Alter unter 41 Jahren.

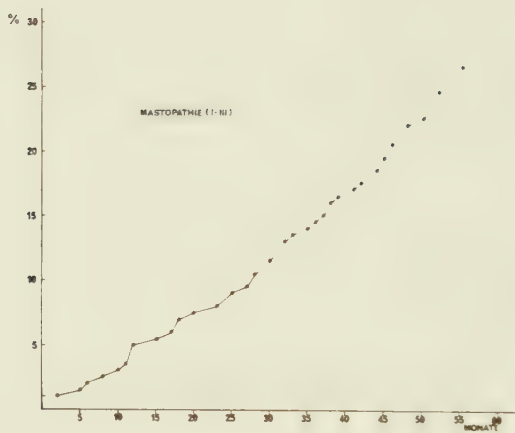


ABB. 8

Rezidivverhalten der Mastopathien ohne Differenzierung.

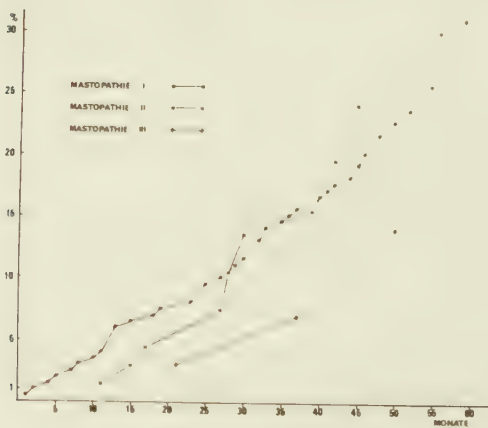


ABB. 10

Rezidivverhalten der Mastopathien I - III ohne Berücksichtigung von Sekundärfaktoren.

ERSTDIAGNOSE	FALLZAHL	REZIDIVQUOTE	
		28 Monate	50/60
MASTOPATHIE I - III	488	10,7%	30,6%
MASTOPATHIE I (M I)	396	10,9%	30,9%
MASTOPATHIE II (M II)	67	10,4%	29,7%
MASTOPATHIE III (M III)	25	8,0%	31,8%
M I - III ohne Ovulationshemmer	370	9,8%	25,1%
M I - III mit Ovulationshemmer	118	11,1%	34,5%
M I ohne Ovulationshemmer (OH)	298	11,7%	36,6%
M II + III ohne OH	72	9,8%	20,4%
M I mit Ovulationshemmer (OH)	98	10,2%	26,0%
M II + III mit OH	20	-	-
M I ≤ 40 Jahre ohne OH	169	11,9%	40,1%
M I > 40 Jahre ohne OH	129	11,7%	26,1%
M I ≤ 40 Jahre mit OH	87	7,9%	19,7%
M I > 40 Jahre mit OH	11	-	-
M II + III ≤ 40 Jahre ohne OH	29	-	-
M II + III > 40 Jahre ohne OH	43	9,3%	17,0%
M II + III ≤ 40 Jahre mit OH	15	-	-
M II + III > 40 Jahre mit OH	5	-	-

ABB. 9

Rezidivquote der Mastopathie unter Berücksichtigung der morphologischen Graduierung, des Alters und der Medikamentenanamnese.

Mastopathie I = ohne ungewöhnliche intraductale Epitheliosis

Mastopathie II = mit intraductaler Epitheliosis ohne Atypie

Mastopathie III = mit intraductaler Epitheliosis mit mäßiger Atypie

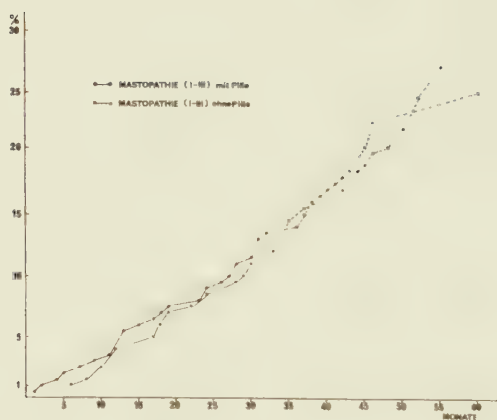


ABB. 11

Rezidivverhalten der Mastopathien I - III in Abhängigkeit zu Ovulationshemmern.

ERSTDIAGNOSE	FALLZAHL	ZWEITOPERATION
FIBROADENOM I	126	7 = 5,6%
FIBROADENOM II	21	1 = 4,8%
MASTOPATHIE I	396	28 = 7,1%
MASTOPATHIE II	67	4 = 6,0%
MASTOPATHIE III	21	1 = 4,0%

ABB. 12

Notwendigkeit eines erneuten exploratorischen operativen Eingriffs zur Abklärung des Rezidivbefundes nach vorausgegangener Diagnose Fibroadenom bzw. Mastopathie innerhalb einer bis zu fünfjährigen Beobachtungszeit.

Vgl. dazu auch ABB. 13

REZIDIVDIAGNOSE ERSTDIAGNOSE	FA I	FA II	M I	M II	M III	PAPILLOM	CARCINOM	UNBEKANNT
FIBROADENOM I	2	0	0	0	2	1	0	2
FIBROADENOM II	1	0	0	0	0	0	0	0
MASTOPATHIE I	1	0	17	4	0	0	2	4
MASTOPATHIE II	0	0	3	0	0	0	1	0
MASTOPATHIE III	0	0	1	0	0	0	0	0

ABB. 13

Biologisch gesicherte Zweitdiagnosen des Rezidivbefundes nach vorausgegangener Diagnose Fibroadenom bzw. Mastopathie.
Vgl. dazu auch ABB. 12

